

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/557	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/37894 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. September 1998 (03.09.98)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01047</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Februar 1998 (24.02.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 08 049.9 28. Februar 1997 (28.02.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). BELLER, Klaus-Dieter; Schulstrasse 18, D-79341 Kenzingen (DE). GRIMMINGER, Friedrich; Grabenstrasse 5, D-35510 Butzbach (DE). SÜTTORP, Norbert; Blankenfeld 56, D-35578 Wetzlar (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUDT, Christian [DE/DE]; Schützenstrasse 20, D-78462 Konstanz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GB, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATION OF PDE INHIBITORS AND ADENYLATE CYCLASE AGONISTS OR GUANYL CYCLASE AGONISTS</p> <p>(54) Bezeichnung: SYNERGISTISCHE KOMBINATION VON PDE-HEMMERN UND ADENYLATCYCLASE-AGONISTEN BZW. GUANYLCYCLASE-AGONISTEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns the combined use of PDE inhibitors and adenylylate cyclase or guanylate cyclase agonists for treating certain pathological states, such as pulmonary hypertonia.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft die kombinierte Anwendung von PDE-Hemmern und Adenylatcyclase-Agonisten bzw. Guanylatcyclase-Agonisten zur Behandlung bestimmter Krankheitszustände wie beispielsweise der Pulmonalen Hypertonie.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

SYNERGISTISCHE KOMBINATION VON PDE-HEMMERN UND ADENYLATCYCLASE-AGONISTEN BZW. GUANYLCYCLYSE-AGONISTEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Kombination bestimmter bekannter Wirkstoffe zu therapeutischen Zwecken.

Bekannter technischer Hintergrund

Bei den in der erfindungsgemäßen Kombination angewandten Substanzen handelt es sich um bekannte Wirkstoffe aus der Klasse der PDE-Hemmer sowie aus der Klasse der Adenylatcyclase-Agonisten und der Guanylatcyclase-Agonisten. Ihre kombinierte Anwendung im erfindungsgemäßen Sinn zu therapeutischen Zwecken ist im Stand der Technik noch nicht beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die kombinierte Anwendung von PDE-Hemmern einerseits sowie Adenylatcyclase-Agonisten oder Guanylatcyclase-Agonisten andererseits bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die auf akuter oder chronischer Obstruktion von Gefäßen und/oder Bronchien, akuter oder chronischer Entzündung und/oder Oedembildung beruhen.

PDE-Hemmer im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die durch Hemmung der Phosphodiesterasen den Abbau von zyklischem AMP (cAMP) bzw. zyklischem GMP (cGMP) verlangsamen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP bzw. cGMP führen kann.

Als PDE-Hemmer im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen in erster Linie solche Substanzen infrage, die der Klasse der PDE3-Hemmer, der Klasse der PDE4-Hemmer und/oder der Klasse der PDE5-Hemmer zuzurechnen sind; insbesondere solche Substanzen, die als Mischtypen von PDE3/4-Hemmern oder als Mischtypen von PDE3/4/5-Hemmern bezeichnet werden können.

Beispielhaft seien solche PDE-Hemmer genannt, wie sie in den folgenden Patentanmeldungen und Patenten beschrieben bzw. beansprucht sind:

DE1470341, DE2108438, DE2123328, DE2305339, DE2305575, DE2315801, DE2402908, DE2413935, DE2451417, DE2459090, DE2646469, DE2727481, DE2825048, DE2837161, DE2845220, DE2847621, DE2934747, DE3021792, DE3038166, DE3044568, EP000718, EP0008408, EP0010759, EP0059948, EP0075436, EP0096517, EP0112987, EP0116948, EP0150937, EP0158380,

EP0161632, EP0161918, EP0167121, EP0199127, EP0220044, EP0247725, EP0258191, EP0272910, EP0272914, EP0294647, EP0300726, EP0335386, EP0357788, EP0389282, EP0406958, EP0426180, EP0428302, EP0435811, EP0470805, EP0482208, EP0490823, EP0506194, EP0511865, EP0527117, EP0626939, EP0664289, EP0671389, EP0685474, EP0685475, EP0685479, JP92234389, JP94329652, JP95010875, US4963561, US5141931, WO9117991, WO9200968, WO9212961, WO9307146, WO9315044, WO9315045, WO9318024, WO9319068, WO9319720, WO9319747, WO9319749, WO9319751, WO9325517, WO9402465, WO9406423, WO9412461, WO9420455, WO9422852, WO9425437, WO9427947, WO9500516, WO9501980, WO9503794, WO9504045, WO9504046, WO9505386, WO9508534, WO9509623, WO9509624, WO9509627, WO95 09836, WO9514667, WO9514680, WO9514681, WO9517392, WO9517399, WO9519362, WO9522520, WO9524381, WO9527692, WO9528926, WO9535281, WO9535282, WO9600218, WO9601825, WO9602541, WO9611917, DE3142982, DE1116676, DE2162096, EP0293063, EP0463756, EP0482208, EP0579496, EP0667345 und WO9307124.

Hervorzuheben sind solche PDE-Hemmer, wie sie in den Patentanmeldungen bzw. Patenten EP0163965, EP0393500, EP0510562, EP0553174, WO9501338 und WO9603399 beansprucht sind.

Als beispielhafte PDE5-Hemmer seien genannt RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, Vesnarinon, Zaprinast, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 und Sildenafil.

Als beispielhafte PDE4-Hemmer seien genannt RO-20-1724, DENBUFYLLIN, ROLIPRAM, OXAGRELAT, NITRAQUAZON, Y-590, DH-6471, SKF-94120, MOTAPIZON, LIXAZINON, INDOLIDAN, OLPRI-NON, ATIZORAM, KS-506-G, DIPAMFYLLIN, BMY-43351, ATIZORAM, AROFYLLIN, FILAMINAST, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, PICLAMILAST, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, TIBENELAST, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179 und GW-3600, CDP-840, insbesondere MOPIDAMOL, ANAGRELID, IBUDILAST, AMRINON, PIMOBENDAN, CILO-STAZOL, QUAZINON und N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzamid.

Als beispielhafte PDE3-Hemmer seien genannt SULMAZOL, AMIPIZON, CILOSTAMID, CARBAZERAN, PIROXIMON, IMAZODAN, CI-930, SIGUAZODAN, ADIBENDAN, SATERINON, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, EMORADAN, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, REVIZINON, NM-702, WIN-62582 und WIN-63291, insbesondere ENOXIMON und MILRINON.

Als beispielhafte PDE3/4-Hemmer seien genannt BENAFENTRIN, TREQUINSIN, ORG-30029, ZARDAVERIN, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241 und EMD-54622, insbesondere TOLAFENTRIN.

Adenylatcyclase-Agonisten (AC-Agonisten) im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die über das Enzym Adenylatcyclase die Synthese von cAMP beschleunigen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP führt.

Als AC-Agonisten seien neben den spezifischen Prostaglandinen beispielsweise Adenosin, endothel-spezifische Wachstumsfaktoren (VEGF) und β -Agonisten, vor allem β_2 -Sympathomimetika, genannt. Unter den β_2 -Sympathomimetika seien vor allem solche selektiv wirkende Substanzen genannt, die nur eine geringe kardiale Wirkung haben und daher auch in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden. Als entsprechende β_2 -Sympathomimetika seien beispielsweise genannt: Salbutamol, Tulobuterol, Terbutalin, Carbuterol, Pirbuterol, Isoxsuprin, Reproterol, Clenbuterol, Fenoterol, Bamethan, Hexoprenalin, Formoterol, Salmeterol, Picumeterol, Rimiterol, Procaterol, Bambuterol, Bitolterol, Mabu-terol, Clorprenalin, Isoetarin, Etanterol, Imoxiterol, Naminterol, Salmefamol und Zinterol. Insbesondere seien solche AC-Agonisten genannt, wie sie in den Patentanmeldungen EP0222413, EP0404652, DE2702553, DE2840142 und EP0011591 beschrieben bzw. beansprucht sind. Als beispielhafte AC-Agonisten seien genannt KT-734, NKH-477, PACAP-38 sowie insbesondere Iloprost und Epoprostenol.

Guanylatcyclase-Agonisten (GC-Agonisten) im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die über das Enzym Guanylatcyclase die Synthese von cGMP beschleunigen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cGMP führt.

Als GC-Agonisten seien neben dem atrialen natriuretischen Faktor (ANF) bzw. dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) alle durch Biotransformation Stickstoffmonoxid (NO) bildende Substanzen genannt, insbesondere Nitrate (wie z.B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Pentaerythrit-tetranitrat, Sinitrodil) oder Sydnominine (wie z.B. Molsidomin).

Eine Beschleunigung der Synthese (durch den AC-Agonisten bzw. durch den GC-Agonisten) kann ebenso wie eine Hemmung des Abbaus (durch den PDE-Hemmer) zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP und cGMP führen.

Die daraus folgenden biologischen Effekte der Kombination sind an zellulären Modellsystemen nicht zwangsläufig additiv oder sogar überadditiv. Überraschenderweise wurde an der isoliert perfundierten Lunge des Kaninchens ein deutlich überadditiver synergistischer Effekt auf den experimentellen pulmonalen Hochdruck beobachtet.

Die unerwartete, überadditive Steigerung der Wirkung eines AC-Agonisten bzw. eines GC-Agonisten auf die Höhe und Dauer des pulmonalen Blutdrucks durch die gleichzeitige Gabe eines PDE-Hemmers zeigt eine besondere Eignung für die Behandlung von Krankheitszuständen wie z.B. pulmonale Hypertonie. Darüber hinaus kann von einer Dauerbehandlung mit einer solchen Kombination eine positive

Beeinflussung der chronischen Veränderungen des Gefäßsystems oder des Bronchialsystems ("Remodeling") erwartet werden. Dies gilt für sämtliche Krankheitszustände, die durch eine chronische Angiopathie charakterisiert sind.

Durch die erfindungsgemäße Kombination von PDE-Hemmer und AC-Agonist bzw. GC-Agonist können die Einzelkomponenten in Konzentrationen verwendet werden, die alleine wenig oder gar nicht wirksam sind. Hierdurch werden Nebenwirkungen der Einzelkomponenten, die bei den eigenwirksamen Konzentrationen von PDE-Hemmer oder AC-Agonist bzw. GC-Agonist bei alleiniger Gabe auftreten würden, durch die niedrige Konzentration in der Kombination vermieden.

Darüber hinaus sind die Effekte der Kombination überraschenderweise auch noch deutlich länger anhaltend als die Effekte der Einzelkomponenten.

Als Krankheitszustände, die durch die erfindungsgemäße Kombination behandelt werden können, seien beispielsweise genannt: Pulmonale Hypertonie, chronische Obstruktion von Gefäßen und Atemwegen (bei Resistenz oder Überempfindlichkeit gegen relaxierende AC-Agonisten - z.B. zur Bronchorelaxation - kann deren Wirkung bei kleineren Konzentrationen durch die zusätzliche Gabe von geeigneten PDE-Hemmern verstärkt werden), irreversible Obstruktionen von Gefäßen und Bronchien (als Folge von Entzündungserkrankungen wie z.B. Asthma werden durch Proliferationsreize verschiedene Zellen zum Wachstum angeregt, was zur chronischen Verengung der Gefäße und der Bronchien führt; durch die erfindungsgemäße Kombination wird das Zellwachstum verlangsamt und die als "irreversibel" bekannten Obstruktionen in Gefäß und Bronchien können reduziert werden), Retinopathie, Nephropathie, diabetische Angiopathie, Oedembildung sowie Entzündungen (die transpulmonale Lymphozytenkinetik und der Granulozyteneinstrom) können wirkungsvoll verhindert werden.

Eine Ausgestaltung der Erfindung ist die kombinierte Anwendung eines PDE-Hemmers ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vesnarinon, Zaprinast und Sildenafil und eines Guanylatcyclase-Agonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ANP und NO (durch Biotransformation gebildet) zur Behandlung der obengenannten Krankheitszustände.

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung ist die kombinierte Anwendung eines PDE-Hemmers ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zardaverin und Tolafentrin und eines Adenylatcyclase-Agonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Iloprost und Epoprostenol zur Behandlung der obengenannten Krankheitszustände.

"Kombinierte Anwendung" im Sinne der vorliegenden Erfindung ist so zu verstehen, daß die Einzelkomponenten in an sich bekannter und gewohnter Weise gleichzeitig (in Form eines Kombinationsar-

neimittels), mehr oder weniger zeitgleich (aus getrennten Verpackungseinheiten) oder nacheinander (direkt nacheinander oder aber auch mit größerem zeitlichen Abstand) verabfolgt werden können.

Bei mehr oder weniger zeitgleicher Verabfolgung der Einzelkomponenten aus getrennten Verpackungseinheiten und bei der nacheinander erfolgenden Applikation der Einzelkomponenten kann gewünschtenfalls eine unterschiedliche Applikationsform gewählt werden. Beispielsweise kann die eine Komponente inhalativ verabreicht werden, während die andere Komponente durch Infusion verabfolgt wird.

Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in einer für die Dosierung der Einzelkomponenten üblichen Größenordnung, wobei aufgrund der sich gegenseitig positiv beeinflussenden und verstärkenden Einzelwirkungen die jeweiligen Dosierungen bei der kombinierten Gabe der Wirkstoffe gegenüber der Norm verringert werden können. Als beispielhafte Dosierungen für AC-Agonisten können (bei inhalativer Gabe am Patienten) für Iloprost 100 - 500 µg/kg Körpergewicht genannt werden. Für den PDE3/4-Hemmer Zardaverin beispielsweise liegt die sonst übliche Dosierung bei 100 - 200 µg/kg Körpergewicht, wobei die erfindungsgemäße synergistische Wirkung tierexperimentell (isoliert perfundierte und ventilierte Kaninchenlunge) bereits bei Dosen von umgerechnet 1 - 20 µg/kg Körpergewicht beobachtet wird.

Beim PDE3/4 Hemmer Tolafentrin konnte in tierexperimentellen Ansätzen in der isoliert perfundierten und ventilierten Kaninchenlunge mit 20 µmol/l eine 50%ige Senkung des (PGF2 α -induzierten) pulmonalarteriellen Drucks (PAP) beobachtet werden. In Gegenwart von aerosolisiertem Iloprost (170 - 510 ng/kg Kaninchenlunge) wird PAP für die 2-3fache Zeit der 15 min Inhalation um ca. 30% erniedrigt. Bei kombinierter Zugabe von Iloprost und 0.1 µmol/l Tolafentrin wurde PAP um >70% erniedrigt. Dieser überadditive Effekt der Kombination hielt über die Dauer des Experiments von 3h unvermindert an. Für die kombinierte Anwendung von Iloprost und Tolafentrin ist damit sowohl eine mehrfache Wirkungsverstärkung als auch eine deutliche Wirkungsverlängerung dokumentiert.

Patentansprüche

1. PDE-Hemmer kombiniert mit einem Adenylatcyclase-Agonisten oder einem Guanylatcyclase-Agonisten zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung von Krankheitszuständen, die auf akuter oder chronischer Obstruktion von Gefäßen und/oder Bronchien, akuter oder chronischer Entzündung und/oder Oedembildung beruhen.
2. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen PDE3-, PDE4- oder PDE5-Hemmer handelt.
3. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4-Hemmer handelt.
4. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4/5-Hemmer handelt.
5. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4-Hemmer oder einen Mischtyp PDE3/4/5-Hemmer handelt und daß der Kombinationspartner ein Adenylatcyclase-Agonist ist.
6. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um Tolafentrin handelt.
7. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Adenylatcyclase-Agonisten um Iloprost oder Epoprostenol handelt.
8. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Krankheitszuständen um Pulmonale Hypertonie handelt.
9. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Tolafentrin kombiniert mit Iloprost oder Epoprostenol zur Behandlung der Pulmonalen Hypertonie angewandt wird.
10. Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß Tolafentrin in einer Dosis verabfolgt wird, die bei alleiniger Gabe von Tolafentrin ohne Kombinationspartner keine therapeutische Wirkung entfaltet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 98/01047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/557

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X

BUERKE M. ET AL: "Synergistic platelet inhibitory effect of the phosphodiesterase inhibitor Piroximone and Iloprost" AGENTS ACTIONS, 1992, 37/SUPPL. (71-77), SWITZERLAND, XP002071735 see abstract

1,2,7

X

O'GRADY J ET AL: "A CHEMICALLY STABLE ANALOG 9-BETA METHYLCARBACLYCLIN WITH SIMILAR EFFECTS TO EPOPROSTENOL PROSTACYCLIN PROSTAGLANDIN I-2 IN MAN" BR J CLIN PHARMACOL, 18 (6). 1984 (RECD. 1985). 921-934., XP002071736 see page 921, paragraph 3

1,7

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 July 1998

Date of mailing of the international search report

31.07.98

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/01047

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CRUTCHLEY D J ET AL: "Effects of Prostacyclin Analogs on the Synthesis of Tissue Factor, Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1-beta in Human Monocytic THP-1 Cells"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 271 (1). 1994. 446-451., XP002071737</p> <p>see page 449, column 1, paragraph 2</p>	1,7
X	<p>CRUTCHLEY D J ET AL: "PROSTACYCLIN ANALOGUES INHIBIT TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE HUMAN MONOCYTIC CELL LINE THP-1 VIA A CYCLIC AMP-DEPENDENT MECHANISM"</p> <p>ARTERIOSCLER THROMB, 12 (6). 1992. 664-670., XP002071738</p> <p>see page 669, column 1, paragraph 2</p>	1,7
X	<p>RIVA C M ET AL: "ILOPROST INHIBITS NEUTROPHIL-INDUCED LUNG INJURY AND NEUTROPHIL ADHERENCE TO ENDOTHELIAL MONOLAYERS"</p> <p>AM J RESPIR CELL MOL BIOL, 3 (4). 1990. 301-310., XP002071739</p> <p>see page 308, column 1, line 3 - column 2, line 1</p>	1,7
X	<p>US 4 721 729 A (SKUBALLA WERNER ET AL) 26 January 1988</p> <p>see column 7, line 15 - line 39</p>	1
X	<p>WO 96 06612 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 7 March 1996</p> <p>see abstract</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/01047

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Due to the great number of the compositions defined in the claim, the search was made about the basic idea of the application and the examples mentioned in the description.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 98/01047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4721729 A	26-01-1988	DE 3405181 A	22-08-1985
		AU 567205 B	12-11-1987
		AU 3861485 A	15-08-1985
		CS 8500951 A	15-01-1987
		DK 56285 A	11-08-1985
		EP 0153274 A	28-08-1985
		FI 850519 A	11-08-1985
		JP 60188336 A	25-09-1985
WO 9606612 A	07-03-1996	US 5602110 A	11-02-1997
		AU 3541595 A	22-03-1996

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01047

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/557

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BUERKE M. ET AL: "Synergistic platelet inhibitory effect of the phosphodiesterase inhibitor Piroximone and Iloprost" AGENTS ACTIONS, 1992, 37/SUPPL. (71-77), SWITZERLAND, XP002071735 siehe Zusammenfassung	1,2,7
X	O'GRADY J ET AL: "A CHEMICALLY STABLE ANALOG 9-BETA METHYLCARBACICLIN WITH SIMILAR EFFECTS TO EPOPROSTENOL PROSTACYCLIN PROSTAGLANDIN I-2 IN MAN" BR J CLIN PHARMACOL, 18 (6). 1984 (RECD. 1985). 921-934., XP002071736 siehe Seite 921, Absatz 3	1,7
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Juli 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31. 07. 98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Leherte, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>CRUTCHLEY D J ET AL: "Effects of Prostacyclin Analogs on the Synthesis of Tissue Factor, Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1-beta in Human Monocytic THP-1 Cells"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 271 (1). 1994. 446-451., XP002071737</p> <p>siehe Seite 449, Spalte 1, Absatz 2</p>	1,7
X	<p>CRUTCHLEY D J ET AL: "PROSTACYCLIN ANALOGUES INHIBIT TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE HUMAN MONOCYTIC CELL LINE THP-1 VIA A CYCLIC AMP-DEPENDENT MECHANISM"</p> <p>ARTERIOSCLER THROMB, 12 (6). 1992. 664-670., XP002071738</p> <p>siehe Seite 669, Spalte 1, Absatz 2</p>	1,7
X	<p>RIVA C M ET AL: "ILOPROST INHIBITS NEUTROPHIL-INDUCED LUNG INJURY AND NEUTROPHIL ADHERENCE TO ENDOTHELIAL MONOLAYERS"</p> <p>AM J RESPIR CELL MOL BIOL, 3 (4). 1990. 301-310., XP002071739</p> <p>siehe Seite 308, Spalte 1, Zeile 3 - Spalte 2, Zeile 1</p>	1,7
X	<p>US 4 721 729 A (SKUBALLA WERNER ET AL)</p> <p>26.Januar 1988</p> <p>siehe Spalte 7, Zeile 15 - Zeile 39</p>	1
X	<p>WO 96 06612 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE)</p> <p>7.März 1996</p> <p>siehe Zusammenfassung</p>	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01047

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 Wegen der großen Zahl der durch den Anspruchswortlaut definierten Verbindungen wurde die Recherche für den Grundgedanken der Anmeldung und die in der Beschreibung erwähnten Beispiele durchgeführt.
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören.

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01047

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4721729 A	26-01-1988	DE 3405181 A	22-08-1985
		AU 567205 B	12-11-1987
		AU 3861485 A	15-08-1985
		CS 8500951 A	15-01-1987
		DK 56285 A	11-08-1985
		EP 0153274 A	28-08-1985
		FI 850519 A	11-08-1985
		JP 60188336 A	25-09-1985
WO 9606612 A	07-03-1996	US 5602110 A	11-02-1997
		AU 3541595 A	22-03-1996

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.